



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2016

---

## **Botox für die Blase**

Scheiner, David ; Perucchini, Daniele ; Fink, Daniel ; Betschart, Cornelia

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-135370>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Scheiner, David; Perucchini, Daniele; Fink, Daniel; Betschart, Cornelia (2016). Botox für die Blase. Leading Opinions - Gynäkologie Geburtshilfe:25-29.

Dachzeile

**OnabotulinumtoxinA in der Behandlung der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase**

Titel

**Botox für die Blase**

Autoren

David Scheiner, Daniele Perucchini, Daniel Fink, Cornelia Betschart

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. David A. Scheiner

Oberarzt m. e. V.

Klinik für Gynäkologie

UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 10

8091 Zürich

Tel. 044 255 93 08

Fax. 044 255 44 33

Email: [david.scheiner@usz.ch](mailto:david.scheiner@usz.ch)

## Lead

Mit OnabotulinumtoxinA steht eine wirksame Therapie zur Verfügung, die in mehreren Studien ihre statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo oder anderen medikamentösen Therapien bewiesen hat. In der Schweiz ist OnabotulinumtoxinA seit dem 9. Dezember 2013 von der Swissmedic zur Behandlung der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase zugelassen und muss seit dem 1.1.2015 von den Krankenkassen rückerstattet werden.

### **Wer hat's erfunden?**

*Allein die Dosis macht's, dass ein Ding kein Gift sei.* 460 Jahre nach dieser Aussage des in der Nähe von Einsiedeln geborenen Arztes Paracelsus schrieb die Schweiz wieder Medizingeschichte: Frau Professor Brigitte Schurch behandelte 1998 erfolgreich im Paraplegikerzentrum der Uniklinik Balgrist in Zürich weltweit erstmals die therapierefraktäre überaktive Blase (OAB) bei paraplegischen Patienten mit einer äusserst geringen Dosis des Nervengiftes Botox (1).

### **Die idiopathische überaktive Blase**

Die überaktive Blase ist definiert als *„imperativer Harndrang, der schwer unterdrückbar ist und typischerweise von häufigem Harndrang und Nykturie begleitet wird“* (International Continence Society 2002) (2). Der englische Terminus *„Overactive Bladder Syndrome“* mit dem Akronym OAB hat sich auch bei uns eingebürgert. In einem Drittel der OAB-Fälle tritt zusätzlich eine Urininkontinenz auf (OAB wet oder nass). Ohne Inkontinenz spricht man von OAB dry oder trocken.

Eine *idiopathische* OAB liegt erst nach Ausschluss oder Therapie von offensichtlichen Erkrankungen wie neurogenen, stoffwechselbedingten, lokal pathologischen oder endokrinen Faktoren wie z. B. Multiple Sklerose, M. Parkinson, Diabetes mellitus, Infekte, Genitalatrophie oder Blasenkarzinom als Ursache einer OAB-ähnlichen Symptomatik vor.

### **OAB ist eine grosse Belastung für die Patientinnen**

Die Prävalenz für OAB ist mit 17 % hoch und nimmt mit dem Alter zu (3,4). OAB ist hinsichtlich der Lebensqualität sogar einschneidender als Diabetes mellitus [SF-36 Health Survey, Abrams and Wein 1998]. Patienten mit OAB wenden typische Copingstrategien an: Sie reduzieren die Trinkmenge, suchen häufiger die Toilette auf und kennen bald jede in ihrer Umgebung, sie tragen dunkle Hosen oder Röcke, um den Urinverlust optisch zu kaschieren, oder sie ziehen sich sogar aus dem sozialen Alltag zurück. Trotzdem bleibt OAB ein Tabuthema, weshalb nur jede vierte Patientin ärztliche Hilfe sucht (5,6). Zur eingeschränkten Lebensqualität gesellen sich Folgeerkrankungen durch die Inkontinenz und das ständige Nassein wie Hauterkrankungen im Vulvabereich, eine finanzielle Bürde für Inkontinenzbinden

oder Windeln, Kleiderwäsche und Reinigen von Matratzen, Sofas oder Teppiche, aber auch Unfälle gerade beim nächtlichen Toilettengang. Denn OAB wet ist ein unabhängiger Risikofaktor (Odds Ratio 1.26 und rel. Hazard 1.34) für Stürze und Frakturen gemäss einer Beobachtungsstudie über 3 Jahre bei 6'049 älteren Frauen (72 - 99 jährig): 55 % stürzten und 8.5 % zogen sich Frakturen zu (7). Dies ist umso tragischer, wenn man sich vor Augen führt, dass innerhalb eines Jahres nach Schenkelhalsfraktur allein während der Hospitalisation 6.6 % und im ersten Jahr 24.2 % und in einer Zusammenstellung von Rose sogar bis zu einem Drittel der Patienten versterben (8,9). Allein zur Frakturprävention sollten unsere älteren und weniger agilen Patientinnen mit OAB möglichst optimal behandelt werden. Nicht zu vernachlässigen ist der ökonomische Aspekt mit geschätzten jährlichen Kosten der OAB von 3,98 Mrd. €/J allein für Deutschland (10).

Die ersten Schritte in der aktuellen OAB-Behandlung sind konservativer Natur (11,12):

- **Verhaltenstherapie** mit Führen eines Miktionskalenders, Blasentraining, physiotherapeutische Inkontinenztherapie und Flüssigkeitsmanagement
- **Sicherheitsmassnahmen** wie Tragen von Vorlagen oder Windeln.
- Medikamentöse Therapie mit **Antimuskarinika (=Anticholinergika)** oder Beta-3-Sympathomimetika.

Erst beim Vorliegen einer **therapierefraktären OAB**, definiert als persistierende OAB bei ausbleibender oder unzureichender Wirkung trotz Ausschöpfen der konservativen Massnahmen, bei Vorliegen von medikamentös bedingten, nicht tolerierten **Nebenwirkungen** (anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit oder Konzentrationsschwäche) oder bei **Kontraindikationen** für die medikamentöse Behandlung mit Anticholinergika (z. B. unbehandeltes Engwinkelglaukom) oder Beta-3-Sympathomimetika kann der Einsatz **invasiver Therapieoptionen** wie die transurethrale intravesikale Botoxinjektion, wie sie im Folgenden erläutert wird, die sakrale Neuromodulation oder die chirurgische Blasenaugmentation diskutiert werden. Der Leidensdruck der Patientin und die fachärztliche Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs für Botox auf der Basis urodynamischer und klinischer Untersuchungen sollen über die Indikation zur Botulinumtoxininjektion, welche an einem Zentrum mit urodynamischer

Ausrüstung und entsprechender Expertise erfolgen soll, entscheiden (Expertenbrief No 25 der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe SGGG) (13).

### **Botulinumneurotoxine führen zu einer reversiblen Chemodenervation**

Botox (OnabotulinumtoxinA) ist ein Botulinumneurotoxin (BoNT) vom Typ A und das potenteste natürliche Nervengift. BoNT werden gebildet von dem ubiquitär vorkommenden grampositiven und obligat anaerobem Bakterium *Clostridium botulinum*. In der Natur verursachen diese Toxine nach dem Verzehr verdorbener Lebensmittel (typischerweise Konserven, Wurstwaren oder Fisch, wenn sich darin *Clostridium botulinum* vermehrt) *Botulismus* (von lat. botulus „Wurst“). Der viszerale Botulismus betrifft Neugeborene, deren Dünndarm vom *Clostridium botulinum* besiedelt werden kann. Honig im ersten Lebensjahr gilt als Risikofaktor und verursacht 20 % aller Fälle von Säuglingsbotulismus (14). Weitere Vergiftungspfade erfolgen über Inhalation, kontaminierte Wunden oder Injektionen (sog. Wundbotulismus, z. B. bei I.V.-Drogenabusus). Sieben Serotypen (BoNT Typ A bis G) sind bekannt, wobei Typ A (OnabotulinumtoxinA) am stärksten und längsten wirkt und am häufigsten eingesetzt wird. Aus Platzgründen wird in diesem Artikel nur Typ A und speziell OnabotulinumtoxinA, welches wir an unserer Klinik einsetzen, besprochen.

### **Historischer Überblick**

Zur Zeit der Napoleonischen Kriege untersucht der deutsche Amtsarzt Justinus Kerner 155 Fälle von Wurstvergiftungen (15,16). Er notiert, dass die Nervenübertragung durch ein *Fettgift* unterbrochen werde, was zu den Lähmungserscheinungen führe, die er in einem typischen und tragischen Fall von Botulismus beschreibt: «... ein ... Bauer kaufte eine Leberwurst und ass diese ... mit Widerwillen, weil sie voll Schimmel, sauer und stinkend gewesen. Am Morgen des anderen Tages fühlte er Schwindel und sah alles doppelt. Am zweiten Tage hatte er einen beengten Atem, konnte nichts mehr hinunterschlucken und es trat eine grosse Heiserkeit ein ... Am fünften Tag sprach der Kranke bei vollem Bewusstsein nur mit grösster Anstrengung ... Das Gesicht war gerötet, der Körper überwärmt und die Haut trocken. Das Harnlassen war versiegt ... Die Arme konnte der Kranke bewegen, doch sagte er, sie seien ihm wie gelähmt ... Am Nachmittag des siebten

Tages ... atmete [er] nicht mehr!» Nach Selbstversuchen folgert er, dass dieses Fettgift therapeutisch nutzbar sei. Dieser Fallbericht impliziert die möglichen Indikationen für BoNT, wie sie auch Kerner voraussah.

Prinzipiell wäre BoNT eine hochgefährliche biologische Massenvernichtungswaffe, zumal theoretisch ein Gramm kristallines OnabotulinumtoxinA für eine Million Menschen letal ist. Es erstaunt daher nicht, dass sich die Forschung zur Zeit der beiden Weltkriege auf dessen Einsatz als biologische Waffe fokussierte. Zum Glück zeigte es sich - im Gegensatz zu anderen biologischen Substanzen - dafür denkbar ungeeignet.

Dagegen weitete sich die Indikationsstellung für Botox in der Medizin aus:

- Strabismus war die erste medizinische Indikation, wofür Botox 1978 die Zulassung von der amerikanischen Federal Drug Agency (FDA) erhielt.
- 1994 folgten in Europa die Zulassungen für Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis,
- 1997 für die zervikale Dystonie,
- 1998 zur Behandlung von Spitzfuss-Stellung bei Kindern ab 2 Jahren,
- 2002 für den kosmetischen Einsatz,
- 2003 zur Behandlung der axillären Hyperhidrose und
- 2010 zur Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit Migräne.

1998 wurde OnabotulinumtoxinA erstmals in der Therapie der neurogenen Inkontinenz bei paraplegischen Patienten und im Verlauf dann auch bei der idiopathischen OAB eingesetzt (1,17). Die Zulassung zur Behandlung der Harninkontinenz infolge neurogener Detrusorhyperaktivität bei Erwachsenen erfolgte in der Schweiz 2011, und für die therapierefraktäre idiopathische OAB am 9.12.2013. Seit dem 1.1.2015 wird Botox für diese Indikation von den Krankenkassen rückerstattet (siehe Abbildung 1).

<b>Präparat</b>							
<b>01.</b>	<b>NERVENSYSTEM</b>						
<b>01.13.</b>	<b>Myorelaxantia</b>						
<b>(L)<sup>1</sup></b>	<b>Botox</b>						
	<b>Trockensub 100 E</b>						
	<i>(Toxinum botulinicum A 100 U. Botox)</i>						
	<b><sup>1</sup>Limitatio:</b>						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei fokalen Spastizitäten nach Schlaganfall.</li> <li>Blepharospasmus, Spasmus hemifacialis, Strabismus, Torticollis spasticus.</li> <li>Spitzfuss-Stellung bei Kindern ab 2 Jahren.</li> <li>Nach Ausschöpfung konservativer Therapieoptionen an einer in Neuro-Urologie oder Urogynäkologie spezialisierten Institution:</li> <li>• Behandlung der Harninkontinenz infolge neurogener Detrusorhyperaktivität in Zusammenhang mit einer neurologischen Erkrankung (wie z.B. Rückenmarksverletzung, Multiple Sklerose) bei Erwachsenen.</li> <li>• Behandlung der überaktiven Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, Harndrang und häufige Miktion bei erwachsenen Patienten.</li> </ul>						
Punkte	BAG-Dossier	Publikumspreis	Fabrikabgabepreis	[Swissmedic-Code]	(GTIN)	(Pharmacode)	Aufnahme
	16355	<b>Amp 1 Stk</b>	<b>338.65</b>	280.71	[52433 010]	(7680524330109)	( ) 15.03.1997 A
		ALLERGAN AG					
	16355	<b>2 Amp 1 Stk</b>	<b>660.90</b>	561.42	[52433 001]	(7680524330017)	( ) 01.12.2013 A
		ALLERGAN AG					

Publikation vom 01.01.2016

Abbildung 1. Seit dem 1.1.2015 ist Onabotulinumtoxin A (Botox) kassenpflichtig [Spezialitätenliste der Schweiz, <http://www.spezialitaetenliste.ch/>].

## Wirkmechanismus

BoNT wirkt bei der Blase sowohl auf die *Efferenzen* (M. detrusor vesicae), wo es die Blasenkontraktilität reduziert, als auch auf die *Afferenzen*, indem es das sensorische Drangbedürfnis und die Blasenschmerzen vermindert (Reduktion von verschiedenen erhöhten suburothelialen sensorische Rezeptoren) (18,19). BoNT wirkt übrigens auch glandulär (z. B. Schweissdrüsen).

Der Wirkmechanismus in den Efferenzen ist gut am quergestreiften Muskel untersucht: Das Toxin verhindert nach seiner Aufnahme in die Nervenzelle die Freisetzung des Neurotransmitters *Acetylcholin* an der motorischen Endplatte (20,21). Nach einer Latenzphase spriessen neue Nervenendigungen aus, und Acetylcholin kann wieder freigesetzt werden. Man spricht daher von der *reversiblen Chemodenervation*. Bei der idiopathischen OAB tritt die Wirkung nach zwei bis drei Tagen spürbar ein und nimmt innerhalb der ersten beiden Wochen weiter zu (22).



Daher empfehlen wir eine Restharnkontrolle nach zwei bis drei Wochen. Solange die Patientin beschwerdefrei ist, d.h. subjektiv problemlos miktioniert, und keine Harnwegsinfekte rezidivieren, tolerieren wir erhöhte Restharmengen bis etwa 300 ml unter engmaschiger Überwachung alle paar Tage mit Urin- und Restharnkontrollen (Einmalkatheterismus). Diese Blasenentleerungsstörung widerspiegelt den Therapieeffekt und klingt erfahrungsgemäss in der Regel nach einigen Wochen wieder ab. Bei symptomatischem Restharn indizieren wir den passageren (Selbst-)Katheterismus. Im Gegensatz zur drei- bis viermonatigen Wirkdauer im Skelettmuskel wirkt OnabotulinumtoxinA an der glatten Muskulatur je nach Dosis und Studie für 6 bis 11 und mehr Monate (23-26).

### **Anwendung**

Trotz 17 Jahren Erfahrung mit der intravesikalen Injektion von BoNT fehlt ein standardisiertes Vorgehen. So werden verschiedene BoNT-Präparate eingesetzt. Auch sind Anzahl Injektionsstellen und Verdünnung nicht definiert. Allen Techniken gemein ist die interventionelle Zystoskopie, die erst die gezielte Injektion unter Sicht in die Blasenwand gestattet. Bei der Frau ist dies sowohl mit dem starren als auch mit dem flexiblen Zystoskop gut möglich. Ob der Eingriff in Lokalanästhesie, Regionalanästhesie oder Vollnarkose erfolgt, hängt u.a. von konkomitanten Eingriffen wie Hydrodistension oder Blasenbiopsie ab. Eine perioperative Antibiotikaphylaxe ist indiziert. Betreffend die *Injektionstiefe* kann BoNT sowohl in den M. detrusor vesicae zur Reduktion des Muskeltonus als auch suburothelial gespritzt werden, was sich de facto nicht immer exakt ausführen lässt. Jedenfalls wirken beide Injektionstechniken vergleichbar (1,27). Auch die *Lokalisation* der Injektionen scheint weniger wichtig als gedacht, zumal die zusätzliche Injektion ins Blasentrigonum weder einen Unterschied bewirkt noch einen vesiko-ureteralen Reflux verursacht, wogegen die alleinige Injektion ins Trigonum nur die Urgency reduziert (27-30).

Wir verdünnen 100 E Botox in 10ml 0.9 %-iger NaCl-Lösung und injizieren unter Antibiotikaphylaxe über das starre Zystoskop in Regionalanästhesie oder Vollnarkose nach erfolgter Hydrodistension an etwa 20 Stellen suburothelial und in den Detrusor und entnehmen an auffälligen Stellen Blasenbiopsien zum Ausschluss einer interstitiellen Zystitis oder einer Neoplasie.

## **Dosierung**

Da es sich bei BoNT um ein Naturprodukt handelt, welches herstellerspezifisch unterschiedlich aufbereitet wird, unterscheiden sich die verschiedenen Präparate hinsichtlich Reinheit und Dosierung. Deshalb dürfen die produktspezifischen Dosis-Einheiten in der klinischen Anwendung weder direkt miteinander verglichen noch ausgetauscht werden! Für OnabotulinumtoxinA liegt die geschätzte LD50 (mittlere tödliche Dosis, bei der 50% der Versuchstiere sterben) für den Menschen bei 3'000 Einheiten (1 E OnabotulinumtoxinA = 0,05 ng). In der Behandlung der neurogenen OAB haben sich die von Schurch et al. eingeführte Dosis von 300 Einheiten und für die idiopathische OAB die 100 Einheiten von Schmid et al. etabliert (1,17).

Interessanterweise zeigt sich die empirische Dosis von 100 E für die idiopathische OAB auch nach der Dosisfindungsstudie von Brubaker bestätigt: Nach Applikation von Placebo, 50, 100, 150, 200 und 300 E OnabotulinumtoxinA zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung, wobei Dosen über 150 E unter Berücksichtigung der erhöhten Restharnmenge keinen klinisch relevanten Vorteil erbrachten. Eine randomisiert kontrollierte Vergleichsstudie mit 200 E versus Placebo wurde vorzeitig gestoppt, da 200 E bei 43% der Probanden zu katheterpflichtiger Restharnbildung (über 200 ml) während 62 Tage (Median) führten (26). Mit einer systemischen Wirkung jedenfalls ist nicht zu rechnen, da die empfohlene Dosis weit unter der LD50 liegt und gezielt nur lokal injiziert wird, obschon es gewisse Hinweise für subklinische systemische Effekte gibt (31-35).

## **Wirksamkeit**

Die fehlende Standardisierung der Injektionstechnik mit unterschiedlichen Präparaten und Dosierungen (meist 100 bis 300 E OnabotulinumtoxinA), verschiedenen Injektionsorte, die intraoperativ nicht immer leicht aufzufinden sind oder dann redundant injiziert werden, Verdünnung und Anzahl Injektionen (10 bis 50) erschwert die Interpretation und den Vergleich der Studien. Zudem müssen bei der Analyse unterschiedliche Kollektive (neurogene oder idiopathische OAB) und die verschiedenen Outcomeparameter (Inkontinenzepisoden, Frequency, urodynamische Parameter, Lebensqualität) berücksichtigt werden.

Jedenfalls ist die Wirksamkeit von BoNT bei OAB belegt und in einer Cochrane-Analyse zusammengefasst (26,36-38). Für die idiopathische OAB liegen die Erfolgsraten - gemessen an der Reduktion von Inkontinenzepisoden - zwischen 67

und 100% (39). Unsere alltägliche Erfahrung deckt sich auch Jahre später mit den Resultaten der Schweizer Multizenterstudie zu Wirksamkeit und Sicherheit von 100 E OnabotulinumtoxinA bei therapierefraktärer idiopathischer OAB: 88% der Teilnehmer verzeichneten eine statistisch signifikante subjektive und urodynamisch objektivierbare Besserung der Blasenfunktion mit lediglich passagerem katheterpflichtigen Harnverhalt in 4 % (17). Mittlerweile wurde die Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA auch in randomisiert kontrollierten Studien sowohl gegen Plazebo als auch gegen das Anticholinergikum Solifenacin verglichen:

- So konnten 100 Einheiten OnabotulinumtoxinA gegenüber Plazebo statistisch und klinisch signifikant alle OAB-Symptome und die Lebensqualität bei Patienten verbessern, die zuvor ungenügend mit Anticholinergika behandelt wurden (40,41).
- 100 E OnabotulinumtoxinA war dem Anticholinergikum Solifenacin hinsichtlich Heilung statistisch signifikant überlegen (27 % vs 13 %), während die Reduktion der täglichen Dranginkontinenzepisoden vergleichbar war (3.4 vs 3.3). Dagegen hatte die OnabotulinumtoxinA-Gruppe auch ein höheres Risiko für katheterpflichtige Blasenentleerungsstörungen (5% vs 0%) oder Harnwegsinfektionen (33% vs 13%) (42).

**Reinjektionen:** Aufgrund seiner passageren Wirkung fragen die Patientinnen nach der Wiederholbarkeit der BoNT-Behandlung. Bei der neurogenen OAB können 200 bis 300 E OnabotulinumtoxinA problemlos wiederholt injiziert werden (43). Doch zur Vermeidung von neu entstehenden neutralisierenden oder blockierenden Antikörper wird generell die Injektion möglichst geringer Dosen und dies frühestens nach einem Intervall von drei Monaten empfohlen. Der Hersteller von OnabotulinumtoxinA hält eine maximale kumulative Dosis für OnabotulinumtoxinA von 360 E in dreimonatlichen Abständen fest (44). Die Therapie bei der idiopathischen OAB mit einer injizierten Menge von 100 E Botox kann somit im Bedarfsfall wiederholt werden.

### **Nebenwirkungen und Komplikationen**

Die vorübergehenden Nebenwirkungen verstehen sich mit dem Wirkprinzip von BoNT, nämlich der reversiblen Chemodenervation. Es sind in bis zu 45 % der dosisabhängige, katheterpflichtige Harnverhalt, die symptomatische

Restharnerrhöhung oder rezidivierende Harnweginfektionen (39). Gerade der *Selbstkatheterismus* schreckt manche Patientin von dieser wirksamen BoNT-Therapie ab. Daher bieten wir bei Bedarf präoperativ das prophylaktische Erlernen des Selbstkatheterismus an. Im Gegensatz zu anderen Applikationsorten von BoNT mit je nach Lokalisation und Dosierung potentieller Gefahr von Asphyxie, Lähmung, Schluck- und Atemproblemen sind diese bei der mit 100 E Botox doch sehr geringen und lokal unter Sicht direkt in die Blasenwand applizierten Menge nicht zu erwarten. Eine Blasentamponade nach Injektion haben wir bis dato nicht beobachtet.

**Kontraindikationen sind (13):**

- die bekannte Überempfindlichkeit gegenüber BoNT oder anderen Inhaltsstoffen der Injektionslösung,
- allgemeine Störungen der Muskelaktivität wie z. B. bei Myasthenia gravis,
- die interstitielle Zystitis im fortgeschrittenen Stadium,
- die Radiozystitis mit fibrotischer, undehnbare Blasenwand („Schrumpfblase“), wo auch kein Wirkungseffekt mehr zu erwarten ist,
- maligne Blasentumoren,
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- Niereninsuffizienz und
- der unbehandelte, floride Harnwegsinfekt.

Medikamenteninteraktionen sind bei der gleichzeitigen Einnahme von Aminoglykosidantibiotika und Arzneimittel, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Muskelrelaxantien), möglich (Potenzierung der Wirkung).

## KeyPoints

- Die intravesikale Injektion von 100 Einheiten OnabotulinumtoxinA hat sich in der Behandlung der therapierefraktären idiopathischen OAB bewährt und ist in der Schweiz kassenpflichtig.
- Die Wirksamkeit dieser Therapieoption zeigt sich sowohl im klinischen Alltag als auch anhand der Datenlage mit randomisiert- und Plazebo-kontrollierten Studien.
- Vom Wirkmechanismus der reversiblen Chemodenervation leiten sich die Nebenwirkungen ab: katheterpflichtiger Harnverhalt, symptomatische Restharnbildung und rezidivierende Harnwegsinfektionen.
- Zwar ist die Wirkung passager und hält etwa 6 bis 12 Monate, doch sind Reinjektionen bis zu dreimonatlich möglich.

Fazit

Mit OnabotulinumtoxinA steht eine minimal-invasive und wirksame Behandlungsoption bei der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase zur Verfügung.

## Literatur

1. Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M. Treatment of Neurogenic Incontinence with Botulinum Toxin A. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2;342(9):665–5.
2. Abrams P, Cardozo L, van Kerrebroeck P. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167–78.
3. Abrams P, Cardozo L. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 2001 Jun 1;87(9):760–6.
4. Stewart WF, van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World journal of urology*. 2003 May;20(6):327–36.
5. Diokno AC, Sand PK, MacDiarmid S, Shah R, Armstrong RB. Perceptions and behaviours of women with bladder control problems. *Fam Pract*. Oxford University Press; 2006 Oct;23(5):568–77.
6. Häggglund D, Walker-Engström M-L, Larsson G, Leppert J. Reasons why women with long-term urinary incontinence do not seek professional help: a cross-sectional population-based cohort study. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. Springer-Verlag; 2003 Nov;14(5):296–304–discussion304.
7. Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, Stone KL, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Jul 1;48(7):721–5.
8. Smektala R, Ohmann C, Paech S, Neuhaus E, Rieger M, Schwabe W, et al. On the prognosis of hip fractures. *Unfallchirurg*. Springer-Verlag; 2005 Nov;108(11):927–37.
9. Rose S, Maffulli N. Hip fractures. An epidemiological review. *Bull Hosp Jt Dis*. 1999;58(4):197–201.
10. Klotz T, Brüggengjürgen B, Burkart M, Resch A. The economic costs of overactive bladder in Germany. *Eur Urol*. 2007 Jun 1;51(6):1654–62; discussion1662–3.
11. Perucchini D, Betschart C, Scheiner D. Die Behandlung bei überaktiver Blase. 2012 Oct 24;:1–3.
12. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, et al. Efficacy of the  $\beta$ 3-adrenoceptor Agonist Mirabegron for the Treatment of Overactive Bladder by Severity of Incontinence at Baseline: A Post Hoc

- Analysis of Pooled Data from Three Randomised Phase 3 Trials. *Eur Urol*. 2014 Aug 2.
13. Schurch B, Schmid DM, Schär G, Schüssler B. Expertenbrief “Botulinumtoxin Typ A bei idiopathischer OAB” [Internet]. sggg.ch. 2007 [cited 2015 Dec 28]. Available from: [http://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/Dokumente/3\\_Fachinformationen/1\\_Expertenbriefe/De/25\\_Botulinumtoxin\\_2007.pdf](http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/25_Botulinumtoxin_2007.pdf)
  14. Sobel J. Botulism. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2005 Oct 15;41(8):1167–73.
  15. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the “sausage poison.” *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1850–3.
  16. Kerner J. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus. 1822.
  17. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):177–85.
  18. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford APDW, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol*. 2005 Sep 1;174(3):977–82; discussion 982–3.
  19. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2006 Apr 1;49(4):644–50.
  20. Whelchel DD, Brehmer TM, Brooks PM, Darragh N, Coffield JA. Molecular targets of botulinum toxin at the mammalian neuromuscular junction. *Mov Disord*. 2004 Mar 1;19 Suppl 8:S7–S16.
  21. de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Mar 16;96(6):3200–5.
  22. Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2008 Jul 1;54(1):181–7.
  23. Holds JB, Alderson K, Fogg SG, Anderson RL. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 May;31(5):964–7.
  24. Martínek J, Siroký M, Plottová Z, Bures J, Hep A, Spicák J. Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. *Dis Esophagus*. 2003;16(3):204–9.



25. Schmid DM, Roy S, Sulser T, Scheiner D. Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2008 Jul 25;102 Suppl 1:7–10.
26. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008 Jul 1;180(1):217–22.
27. Kuo H-C. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2007 Oct 1;178(4 Pt 1):1359–63.
28. Lucioni A, Rapp DE, Gong EM, Fedunok P, Bales GT. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigone-sparing injection. *The Canadian journal of urology.* 2006 Oct;13(5):3291–5.
29. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux M-C, Corcos J. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):1011–4.
30. Mascarenhas F, Cocuzza M, Gomes CM, Leão N. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2008;27(4):311–4.
31. Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, et al. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve.* 1991 Jul;14(7):672–5.
32. Garner CG, Straube A, Witt TN, Gasser T, Oertel WH. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord.* 1993;8(1):33–7.
33. Schnitzler A, Genet F, Durand M-C, Roche N, Bensmail D, Chartier-Kastler E, et al. Pilot study evaluating the safety of intradetrusor injections of botulinum toxin type A: investigation of generalized spread using single-fiber EMG. *Neurourol Urodyn.* 2011 Nov;30(8):1533–7.
34. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-Distance Retrograde Effects of Botulinum Neurotoxin A. *Journal of Neuroscience.* 2008 Apr 2;28(14):3689–96.
35. Papagiannopoulou D, Vardouli L, Dimitriadis F, Apostolidis A. Retrograde transport of radiolabelled botulinum neurotoxin type A to the CNS after intradetrusor injection in rats. *BJU Int.* 2015 Apr 24;;n/a–n/a.
36. Schurch B, Deseze M, Denys P, Chartierkastler E, Haab F, Everaert K, et al. BOTULINUM TOXIN TYPE A IS A SAFE AND EFFECTIVE TREATMENT FOR NEUROGENIC URINARY INCONTINENCE: RESULTS OF A SINGLE TREATMENT, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED 6-MONTH STUDY. *J Urol.* 2005 Jul 1;174(1):196–200.

37. Sahai A, Dowson C, Khan M, Dasgupta P. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2009 Apr 15.
38. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2011;(12):CD005493.
39. Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs.* 2006;66(10):1301–18.
40. Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013 Aug;64(2):249–56.
41. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Urol.* Elsevier Inc; 2013 Jun 1;189(6):2186–93.
42. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MFR, Menefee SA, et al. Anticholinergic Therapy vs. OnabotulinumtoxinA for Urgency Urinary Incontinence. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1803–13.
43. Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E. Do repeat intradetrusor botulinum toxin type a injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2007 Dec 1;52(6):1729–35.
44. botox\_pi.pdf.